

Fatale myocarditis ten gevolge van dapsongebruik bij een patiënte behandeld voor lepra*

R.M. Hoogeveen¹, T. van der Bom¹, H.H. de Boer², R.M. Thurlings³, B.S. Wind⁴, S. Bhagwandin⁴, H.J.C. de Vries⁴, A.U. van Lent⁵, U. Beuers⁵, A.C. van der Wal², F.J. Nellen¹

¹ Afdeling Infectieziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Afdeling Pathologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Afdeling Klinische Immunologie & Reumatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

⁴ Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

⁵ Afdeling Gastro-enterologie & Hepatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Henry de Vries

E-mail: h.j.devries@amc.uva.nl

Dapson (4,4'-diaminodifenylsulfon) wordt gebruikt voor onder andere de behandeling van dermatitis herpetiformis, lepra en Pneumocystis jirovecii pneumonie bij cotrimoxazolallergie. Dapson

heeft zowel antibacteriële als anti-inflammatoire effecten. Bekende bijwerkingen van dapson zijn methemoglobinemie en hemolytische anemie.¹ Ongeveer 0,5-3,6% van de personen die behandeld worden met dapson ontwikkelen een idiosyncratische geneesmiddelreactie, bekend als het Dapson Hypersensitivity Syndrome (DHS).² Klachten variëren van milde cutane symptomen tot levensbedreigend orgaanfalen.³ Voor het stellen van de diagnose DHS zijn minstens twee van de volgende symptomen nodig: koorts, lymfadenopathie, gegeneraliseerde huiduitslag en hepatitis.² DHS treedt gewoonlijk 4-6 weken na start van dapson op.⁴ De mortaliteit van DHS is ongeveer 10%.² Een recente genome wide association study (GWAS) vond een associatie tussen HLA-B * 13:01 en de ontwikkeling van het DHS (met een odds ratio van 20,5).⁴ Wij presenteren een 35-jarige vrouw met lepra, die een ernstige DHS ontwikkelde. Initieel herstelde zij en werd zij ontslagen in goede conditie. Toch stierf ze zes weken later aan een fulminante myocarditis, elf weken na de eerste symptomen van DHS.

CASUS

Een 35-jarige vrouw uit Thailand werd gediagnosticeerd met lepra en daarvoor behandeld met combinatietherapie (dapson 100 mg/dag, clofazimine 50 mg/dag en rifampicine 600 mg maandelijks) na uitsluiting van een G6PD-deficiëntie. Ze gebruikte geen andere medicatie. Zeven weken na start van deze therapie presenteerde zij zich met pijn in epigastro, braken, spierpijn en donkergekleurde urine. Lichaamstemperatuur was 38°C, bloeddruk 104/51 mmHg en de hartslag 94 slagen/min. Na opname ontwikkelde ze een livide rash, icterische sclerae en gegeneraliseerde lymfadenopathie (figuur 1 en 2). Dapson en rifampicine werden onmiddellijk gestaakt. Laboratoriumonderzoek toonde onder meer COOMBS-negatieve hemolytische anemie



Figuur 1. Bovenbenen van een patiënt met 'Dapsone hypersensitivity syndrome'. Een maculopapuleus, livide exantheem is aanwezig op de bovenbenen.

* Dit artikel is eerder in andere vorm verschenen als: A lethal case of the dapson hypersensitivity syndrome involving the myocardium. *Neth J Med* 2016;74:33-6.



Figuur 2. Gelaat van een patiënt met 'Dapsone hypersensitivity syndrome' met een livide exantheem en icthe-rische periorbitale huid.

en leverenzymstoornissen, passend bij fulminante hepatitis, verlengde protrombintijd en hypoalbuminemie. Er was geen eosinofilie. Serologie voor hepatitis A, B, C en E was negatief. EBV, CMV, HSV, HIV, lues, de antistreptolysine titer, bloedkweken, ANA, ANCA en antidubbelstrengs DNA waren eveneens negatief. Derhalve werd de diagnose DHS gesteld. HLA-typing toonde positiviteit voor HLA-B*13:01.

Patiënte werd behandeld met 60 mg prednisolon per dag, na klinische achteruitgang werd dit opgehoogd tot 1000 mg/dag, met goede respons. Na drie dagen werd de dosering prednisolon verlaagd tot 100 mg/dag, hetgeen over een periode van vijf weken werd afgebouwd tot 60 mg/dag. Patiënte werd in goede conditie ontslagen.

Zes weken na ontslag werd zij ineens misselijk, onder 45 mg/dag prednisolon. De volgende ochtend ontwikkelde zij dyspnoe en verloor zij het bewustzijn. Ondanks reanimatie overleed patiënte bij aankomst in het ziekenhuis.

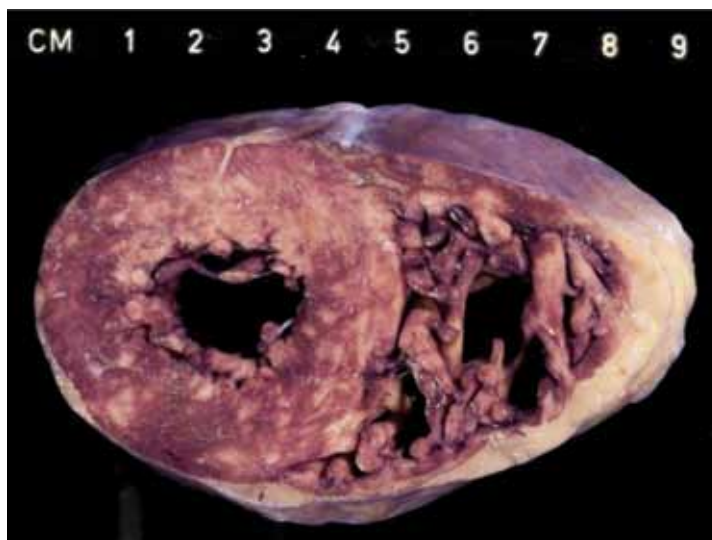
Obductie toonde een acute dubbelzijdige decompensatio cordis. Beide hartkamers waren verwijd. De lactaatdehydrogenase (LDH)-kleuring van de hartspeer toonde een vlekkelig aankleuringspatroon, passend bij myocarditis (figuur 3). Microscopisch onderzoek toonde een ernstige biventriculaire myocarditis met uitgebreide necrose van hartspeercellen. Het ontstekingsinfiltraat bestond uit lymfocyten, macrofagen en grote aantallen eosinofiele granulocyten, bijgemengd met multiële meerkernige reuscellen (figuur 4). Er werden geen granulomen gevonden. Deze bevindingen zijn compatibel met ernstige myocarditis. Er werden bij obductie geen tekenen van lepra gevonden.

BESPREKING

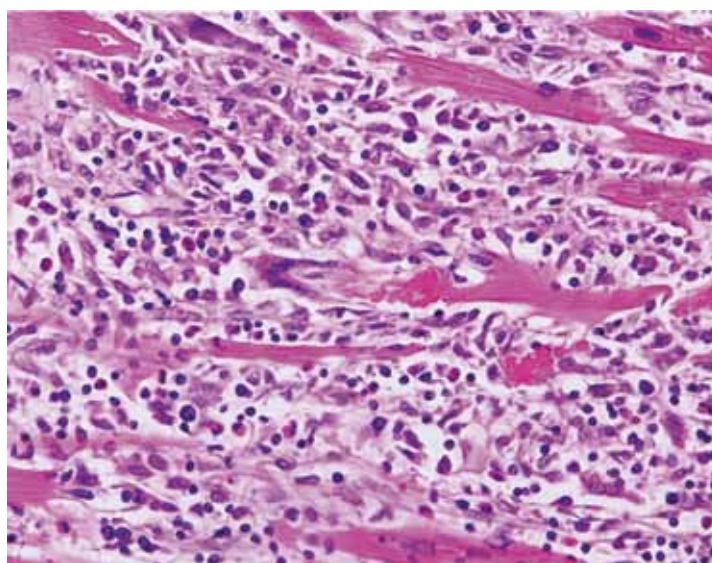
Eosinofiele myocarditis is beschreven als bijwerking van dapsonegebruik.^{2,6,7} Recent is aangetoond dat DHS sterk geassocieerd is met HLA-B*13:01.⁴ Met

een gevoeligheid van 85,5% en een specificiteit van 85,7% is HLA-B*13:01 een krachtige voorspeller voor DHS, vooral bij patiënten met een Zuidoost-Aziatische achtergrond.⁴

Over het algemeen is het staken van medicatie de belangrijkste interventie bij overgevoelighedsreacties. Indien nodig kunnen ondersteunende therapie en corticosteroïden (aanbevolen dosis 1 mg/kg lichaamsgewicht) gestart worden.⁵ Omdat deze behandeling in onze patiënte niet tot resultaat leidde, werd besloten om een hoge dosis prednisolon (1000 mg) te geven gedurende drie dagen, gevolgd door hoge dosis prednisolon per os. Omdat zij hierop goed herstelde werd zij ontslagen uit het ziekenhuis.



Figuur 3. Post mortem biventriculaire weefselcoupe van het hart van een patiënt met 'Dapsone hypersensitivity syndrome'. De coupe is gekleurd voor lactaat dehydrogenase (LDH). Intacte myocardiocyten kleuren paars aan, beschadigd hartweefsel blijft bleek. Het gevlekte patroon is suggestief voor myocarditis.



Figuur 4. Histologische coupe van de linkerventrikel van een patiënt met 'Dapsone hypersensitivity syndrome'. Een heterogeen inflammatoir infiltraat van lymfocyten, plasmacellen, histiocyten, reuscellen en eosinofiele granulocyten is zichtbaar. In het centrum is er sprake van necrotische cardiomyocyten.

Testen op HLA-B*13:01 kost in Nederland circa € 125. Aangezien HLA-B*13:01 voornamelijk voorkomt in patiënten uit China, Japan, India en Zuidoost-Azië raden wij u aan bij deze patiënten op zowel een G6PD-deficiëntie als op de aanwezigheid van HLA-B*13:01 te testen. Eosinofiele myocarditis wordt gekenmerkt door weefseleosinofilie in reactie op een allergeen, doorgaans medicatie.⁸ Hoewel vaak asymptomatisch, kan een (necrotiserende) eosinofiele myocarditis fulminant verlopen.⁹ Eosinofiele myocarditis in het kader van DHS is beschreven, ofschoon een fatale afloop ongebruikelijk is.^{2,6} Wij adviseren om bij verdenking op DHS een ECG te verrichten.

LITERATUUR

1. Sener O, Doganci L, Safali M, Besirbellioglu B, Bulucu F, Pahsa A. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:268-70.
2. Lorenz M, Wozel G, Schmitt J. Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta dermato-venereol.* 2012;92:194-9.
3. Tian W, Shen J, Zhou M, Yan L, Zhang G. Dapsone hypersensitivity syndrome among leprosy patients in China. *Leprosy rev* 2012;83:370-7.
4. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, Fu XA, Li Y, Yu GQ, et al. HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *New Eng J Med* 2013;369:1620-8.
5. Koseifi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS, Krishnaswamy G. The Dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. *J Occup Med Toxicol* 2006;1:9.
6. Zhu KJ, He FT, Jin N, Lou JX, Cheng H. Complete atrioventricular block associated with dapsone therapy: a rare complication of dapsone-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:489-92.
7. Baandrup U. Eosinophilic myocarditis. *Herz.* 2012;37:849-52.
8. Burke, Tavora. *Practical Cardiovascular pathology*. edition s, editor. Philadelphia Wolters Kluwer – Lippincott Williams and Williams; 2011.
9. Zhang M, Tavora F, Zhang Y, Ripple M, Fowler D, Li L, et al. The role of focal myocardial inflammation in sudden unexpected cardiac and noncardiac deaths--a clinicopathological study. *Int J Legal Med* 2013;127:131-8.

SAMENVATTING

In Nederland wordt dapson (4,4'-diaminodifenylsulfon) gebruikt voor de behandeling van dermatitis herpetiformis, lepra en longontsteking veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci*. Ongeveer 0,5-3,6% van de patiënten die Dapson gebruiken ontwikkelt een overgevoelighedsreactie, die bekend staat als *Dapson Hypersensitivity Syndrome* (DHS), variërend van lichte cutane symptomen tot levensbedreigend (multi-)orgaanfalen. Wij presenteren een 35-jarige vrouw die zeven weken na start met dapson wegens lepra ernstig DHS ontwikkelde. HLA-typing toonde positiviteit voor HLA-B*13:01, hetgeen sterk geassocieerd is met DHS-gevoeligheid. Patiënte werd behandeld met hoge doses prednisolon (1000 mg/dag) met goede respons. Na afbouwen van de prednisolon over een periode van vijf weken werd zij in goede conditie ontslagen. Zes weken na ontslag overleed patiënte plotseling ten gevolge van een eosinofiele myocarditis, geduid als uiting van DHS.

TREFWOORDEN

dapson – myocarditis – lepra – HLA-B*13:01

SUMMARY

In the Netherlands, Dapsone (4,4'-diaminodiphenyl sulfone) is used for the treatment of dermatitis herpetiformis, leprosy and *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. Approximately 0.5 to 3.6% of patients treated with Dapsone develop an idiosyncratic drug reaction, known as "Dapsone Hypersensitivity Syndrome" (DHS). DHS ranges from mild cutaneous symptoms to life threatening (multi) organ failure. We present the case of a 35-year-old woman who developed DHS, 7 weeks after start of Dapsone treatment for leprosy. HLA testing showed positivity for HLA-B * 13: 01, that is strongly associated with DHS sensitivity. Patient was treated with high doses of prednisolone (1000 mg / day) with good response. After discontinuation of prednisolone over a period of five weeks she was discharged in a good condition. Six weeks after discharge the patient died suddenly due to an eosinophilic myocarditis, which was interpreted as being a complication of the DHS.

KEYWORDS

Dapson – myocarditis – leprosy – HLA-B*13:01

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen